Synthesen in der Imidazolreihe.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

ACAD. LOCO BAT. BIBL.

VON

WILHELM VOGT

AUS

SCHÖNAU bei Heidelberg.

Philippsburg in Baden.
Buchdruckerei von Karl Löb II.
1908.

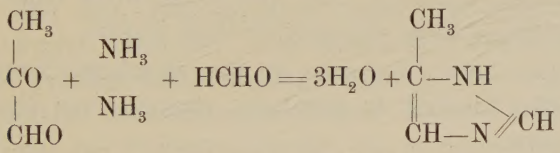
Gedruckt mit Genehmigung der philosophischen Fakultät:

Prodekan:	Referent:
Prof. Dr. Osann.	Prof. Dr. Gattermann.

Synthesen in der Imidazolreihe.

Bis vor wenigen Jahren waren Imidazole (Glyoxaline) in der belebten Natur nicht aufgefunden worden, sondern nur als synthetisch bereitete Verbindungen bekannt und als solche nur für den Chemiker von Bedeutung. Neuerdings ist aber eine Anzahl Entdeckungen gemacht worden, durch welche auch das Interesse Biochemiker an dieser Körperklasse wachgerufen worden ist.

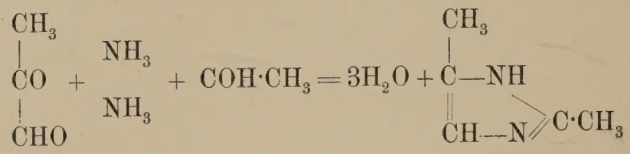
Es sei zunächst der Beobachtung von Windaus und Knoop [1]) gedacht, nach welcher Monosaccharide (Hexosen und Pentosen) beim Behandeln mit Zinkhydroxyd-Ammoniak in α-Methylimidazol übergehen. Diese Reaktion ist so zu deuteu, dass aus den Hexosen unter dem Einfluss von Alkalien Methylglyoxal und Formaldehyd entstehen und letztere sich mit Ammoniak zu α-Methylimidazol kondensieren:



Die Richtigkeit dieser Schlussfolgerung geht daraus hervor, dass man durch Zusatz anderer Aldehyde zum Reaktionsgemisch μ-substituierte Imidazole erhält [2]). So liefert z. B. Traubenzucker bei Zusatz von Acetaldehyd α, μ-Dimethylimidazol:

[1]) Ber. XXXVIII, 1166
ebenda XXXX, 799.

[2]) Ber. XXXIX, 3886.



Die Tatsache, dass die Zucker bei gewöhnlicher Temperatur freiwillig in Imidazolderivate übergehen, liess es als möglich erscheinen, dass solche Synthesen auch in der Natur vor sich gehen könnten; und diese Vermutung erschien um so eher begründet, als vielfach angenommen wird, dass in der Pflanze die Kohlenhydrate durch Ammoniak in stickstoffhaltige Verbindungen [1]), insbesondere in die Proteïne, verwandelt werden. Es erhob sich darum die Frage, ob etwa unter den Kernen der Eiweisskörper Imidazol-Abkömmlinge vorhanden sein könnten.

Unter den Spaltstücken der Proteïne, deren Konstitution zu dieser Zeit noch nicht aufgeklärt war, existierte nur eines, das möglicherweise einen Imidazolring enthalten konnte, das Histidin.

Das Histidin war etwa gleichzeitig von Kossel [2]). und Hedin [3]) bei der hydrolytischen Zerlegung von Proteïnen bezw. Protaminen entdeckt worden. Es besitzt die Formel $C_6H_9O_2N_3$ und wird in der Form eines schön krystallisierenden salzsauren Salzes isoliert.

Die ersten Versuche, in die chemische Natur des Histidins Einblick zu gewinnen, stammen von Herzog[4]). Er zeigte:

1. dass sich das Histidin gegen das Baeyer-Willstätter'sche Reagens wie eine gesättigte Verbindung verhalte, und weiter,

---

[1]) E. Fischer: Organ. Synthese u. Biologie 1908.
[2]) Z. f. physiolog. Chemie 22, 181
[3]) ebenda 22, 191.
[4]) Z. f. physiolog. Chemie 37, 248.

2. dass es keine leicht abspaltbare Methylgruppe am Sauerstoff oder Stickstoff enthalte.

Ausführlicher wurde das Histidin von S. Fränkel[1]) untersucht. Er beobachtete, dass es nicht nur mit Säuren, sondern auch mit Basen Salze zu bilden vermochte, und dass es beim Erhitzen seines salzsauren Salzes Kohlendioxyd abspaltete. Dadurch war die Anwesenheit einer Carboxylgruppe im Histidin sichergestellt, oder doch mindestens ausserordentlich wahrscheinlich gemacht. Des Weiteren beschäftigte er sich mit der Bindungsweise der Stickstoffatome und fand, dass das Histidin beim Behandeln mit unterbromigsaurem Kalium nur ein Molekül Stickstoff entwickelte, und dass es bei der Umsetzung mit salpetriger Säure eine NH_2-Gruppe gegen einen Hydroxylrest austauschte. Damit war bewiesen, dass von den drei Stickstoffatomen des Histidins nur eines in Form einer primären Aminogruppe vorhanden sein konnte. Die Formel des Histidins lässt sich also auflösen in

$$C_5H_6N_2\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown COOH\end{matrix}$$

Der Kern des Histidins enthält sechs Wasserstoffatome weniger als die entsprechende gesättigte Verbindung und muss also Ringbildungen oder Doppelbindungen bezw. beides enthalten. Über diesen Kern des Histidins konnte Fränkel keine Angaben machen, die durch experimentelle Beobachtungen gestützt waren. Lediglich auf Grund von Farbenreaktionen, die übrigens schon so häufig bei chemischen Untersuchungen in die Irre geführt haben, nahm er das Vorhandensein eines Dihydropyrimidinringes an und stellte in einer Formel das Histidin als Dihydropyrimidinderivat dar.

Weitere Versuche über die Konstitution des Histidins wurden dann kurze Zeit später von Pauly[2]) an-

[1]) Monatshefte 24, 229; ebenda 233.

[2]) Z. f. physiolog. Chemie 42, 508.

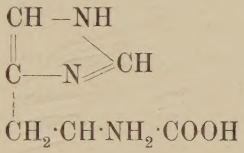
gestellt. Er fand, dass sowohl das Histidin als auch das von Fränkel dargestelle Oxydesaminhistidin beim Behandeln mit absolutem Alkohol und gasförmiger Salzsäure in Aethylester übergeführt werden, und bestätigte damit das Vorhandensein einer Carboxylgruppe in diesen Verbindungen.

Weiterhin unterwarf Pauly das Histidin der Einwirkung von Naphtalinsulfochlorid bei Anwesenheit von überschüssiger Natronlauge und stellte hierbei fest, dass zwei Naphtalinsulforeste in das Molekül eintraten. Es musste also ausser der primären Aminogruppe noch eine sekundäre NH-Gruppe vorhanden sein. Da diese NH-Gruppe, wie aus den Versuchen von Herzog hervorgeht [1]), keine Alkylgruppe trägt, so war es sehr wahrscheinlich, dass sie ebenso wie das dritte (wahrscheinlich tertiäre) Stickstoffatom in einem Ring stände. Was für ein Ring konnte dies aber wohl sein? Der Annahme Fränkels, dass es sich dabei um einen Dihydropyrimidinring handeln könnte, trat Pauly entgegen. Er erinnerte an die Beobachtung Herzogs, dass sich das Histidin gegenüber dem Baeyer-Willstätter'schen Reagens wie eine gesättigte Verbindung verhält, während ein Dihydropyrimidin zweifellos ungesättigten Charakter zeigen und leicht in ein echtes Pyrimidinderivat übergehen würde. Nach Pauly muss im Histidin ein Ring mit zwei Doppelbindungen vorhanden sein, der nicht einen ungesättigten, sondern aromatischen Charakter besitzt, also ein Fünfring, und zwar mit zwei Stickstoffatomen. Es bleibt demnach nach Pauly nur die Möglichkeit übrig, dass das Histidin entweder einen Pyrazol- oder einen Imidazolring enthalte, und er entschied sich für das letztere Ringsystem, da er es für sehr unwahrscheinlich hielt, dass Pyrazole in der belebten Natur vorkommen würden.

Es hatte somit Pauly auf indirektem Wege, und zwar hauptsächlich auf Grund spekulativer Betrachtungen,

[1]) Z. f. physiolog. Chemie 37, 248.

das Vorhandensein eines Imidazolringes erschlossen; und wenn auch die von ihm angeführten Gründe zu einer völlig sicheren Beweisführung nicht ausreichten, so musste ihnen doch ein hoher Grad von Wahrscheinlichkeit zugesprochen werden. Über die Anordnung der Seitenketten in diesem Glyoxalinring konnte Pauly keine experimentellen Beobachtungen sammeln. Lediglich auf Grund der zunächst ganz hypothetischen Annahme, dass die Anordnung der Seitenkette analog sein könnte der in anderen Eiweisskernen, stellte er für das Histidin die Formel einer α-Amino-β-Imidazolylpropionsäure (Imidazolalanins):

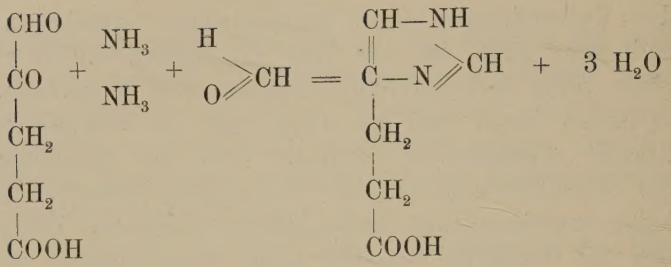


zur Diskussion.

Schon öfters ist die Frage aufgeworfen worden, ob die Aufstellung solcher hypothetischer Formeln für den Fortschritt der Wissenschaft nützlich sei oder nicht. Im vorliegenden Fall ist es zweifellos, dass Pauly durch seine hypothetischen Formelbilder andere Chemiker zu Versuchen angeregt hat und dass hierdurch die endgültige Aufklärung der Konstitution des Histidins beschleunigt worden ist.

In Fortsetzung ihrer Studien über Imidazole hatten Knoop und Windaus [1]) auch die Glyoxylpropionsäure von L. Wolff [2]) mit Formaldehyd und Ammoniak behandelt und waren dabei zu einer β-Imidazolylpropionsäure gelangt:

[1]) Hofmeister VII, 145.
[2]) Annalen d. Ch. 260, 91.



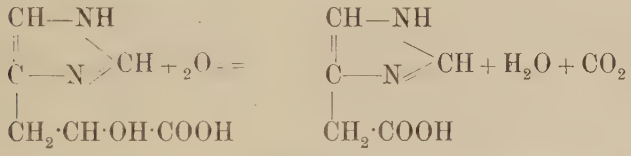
War Pauly's Formel richtig, so musste das Histidin das α-Aminoderivat dieser Säure sein und also beim Ersatz der Aminogruppe durch Wasserstoff in die β-Imidazolylpropionsäure übergehen. Dieser Versuch wurde auch von Knoop und Windaus angestellt und lieferte tatsächlich eine Säure, die sich mit der synthetisch bereiteten Imidazolylpropionsäure als völlig identisch erwies. Damit war die Frage nach der Konstitution des Histidins bis auf die Stellung der Aminogruppe erledigt.

Gegen die Versuche von Windaus und Knoop hat Fränkel eine Reihe unbegründeter Einwände erhoben, die sich vor allem gegen das Vorhandensein eines Imidazolkernes im Histidin richteten und seine Hypothese eines Dihydropyrimidin-Ringes in genanntem Körper stützen sollten. Er wies nämlich darauf hin, dass nach den Untersuchungen von Bamberger und Berlé [1]) Imidazole durch Benzoylchlorid und Natronlauge aufgespalten würden, während Histidin nach seinen eigenen Versuchen sich gegen dieses Reagens als beständig erwiesen hatte, und schloss nun daraus, dass dieser Körper keinen Glyoxalinring enthalten könne. Dem gegenüber konnten sich jedoch Windaus und Knoop ausser auf ihre eigenen Beobachtungen auch auf die Untersuchungen von Niementovsky [2]) und O. Fischer [3]) berufen, die beide

[1]) Annalen d. Ch. 273, 342.
[2]) Ber. 32, 1460.
[3]) ebenda 34, 932.

übereinstimmend gefunden hatten, dass die Aufspaltung durch Benzoylchlorid und Lauge sich nur bei einigen einfachen Imidazolen, wie z. B. Glyoxalin und Benzimidazol, durchführen lasse, nicht aber bei den komplizierteren, z. B. dem Naphtimidazol. Einige weitere Einwände Fränkels [1]) konnten als durch ungenügende experimentelle Untersuchungen gestützt nachgewiesen und als nicht stichhaltig abgelehnt werden.

Auch die Frage über die Stellung der Aminogruppe im Histidin fand bald darauf ihre Lösung durch eine Arbeit von Knoop, dem es gelang, das Oxidesaminohistidin zu Imidazolylessigsäure zu oxydieren.



und hierdurch die α-Stellung von Aminogruppe und Carboxyl zu erweisen. Übrigens glückte es Knoop weiterhin, sogar das Imidazol selbst durch oxydativen Abbau des Histidins darzustellen.

So war also das Vorhandensein des Imidazolringes im Eiweiss erwiesen und eine Brücke zwischen Kohlehydraten und Eiweisskörpern geschlagen worden, und dies erschien umsomehr von weittragender Bedeutung, als von seiten der Physiologen auch an einen Zusammenhang dieser Körper mit den Purinderivaten [2]) gedacht wurde. Und noch weitere bemerkenswerte Beziehungen wurden aufgedeckt: Vor kurzem hat Pictet, der bekannte Alkaloïd-Forscher, in einer wichtigen Arbeit [3]) darauf

[1]) Hofmeister VIII, 408
[2]) ebenda VI, 394—95.
[3]) Archiv d. Pharmacie 244, 389.

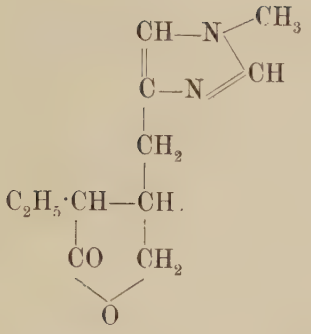
hingewiesen, dass die Alkaloïde sicher nicht durch primäre synthetische Prozesse in der Pflanze gebildet würden, sondern Schlacken des Stoffwechsels darstellen, d. h. als Umwandlungs- und Zersetzungs Produkte der Eiweisskörper aufgefasst werden müssten. Vor allem suchte er die interessanten stickstoffhaltigen Ringsysteme, die in den Alkaloïden vorkommen, auf entsprechende Ringe in den Eiweisskörpern zurückzuführen. In diesem Zusammenhang beanspruchte es nun hohes Interesse, ob das im Eiweiss nachgewiesene Imidazolringsystem sich auch unter den Alkaloïden auffinden lasse, d. h. ob sich unter den Alkaloïden auch solche befinden würden, die nach Pictet's Vorstellungen als Umwandlungs-Produkte des Histidins aufzufassen wären. Das ist nun tatsächlich der Fall. Vor einigen Jahren haben Pinner sowie Jowett etwa gleichzeitig die Untersuchung des Pilocarpins aufgenommen und gefunden, dass dasselbe nicht, wie Hardy und Calmels [4]) glaubten, einen Pyridinring, sondern einen Imidazolring enthält. Während Pinner [2]) dies auf indirektem Wege bewies, konnte Jowett [3]) durch Destillation des Pilocarpins mit Kalk eine Anzahl Alkyl-Imidazole erhalten. Es soll hier nicht näher erörtert werden, auf welchem Wege Pinner und Jowett die Struktur des Pilocarpins erschlossen haben; ich begnüge mich damit, hier die Konstitutionsformel wiederzugeben, welche von beiden Forschern ziemlich unabhängig von einander für das Pilocarpin aufgestellt wurde:

---

[1]) Bulletin 46, 479.

[2]) Ber. 35, 2444.

[3]) Journ. Chem. Soc. 83, 438.



Es ist übrigens wahrscheinlich, dass auch andere Alkaloïde den Glyoxalinring enthalten.

So war also im Laufe weniger Jahre die weite Verbreitung von Imidazolderivaten im Tier- und Pflanzenreich festgestellt und auch bei Chemikern und Biologen ein neues Interesse für diese Körperklasse geweckt worden.

Aus diesem Grunde beauftragte mich Herr Professor Windaus, synthetische Versuche in der Imidazolreihe vorzunehmen, da bisher ausser μ-substituierten Imidazolen nur wenige Derivate dieser Körperklasse bekannt und zugänglich waren. Ich sollte dabei besonders mein Augenmerk auf solche Derivate richten, die geeignet sein könnten, zum Aufbau des Histidins, des Pilocarpins oder der Purinkörper zu dienen.

Ich habe dieses Programm nur in bescheidenen Grenzen durchzuführen vermocht und beschreibe im folgenden die von mir vorgenommenen Versuche. Die Arbeit zerfällt in drei Teile:

I. Versuche mit α-Methylimidazol;
II. Synthese des Imidazolylaethylamins;
III. Darstellung der α-Chlor-β-Imidazolylpropionsäure.

I. Versuche mit α-Methylimidazol.

Die ersten Versuche wurden mit α-Methylimidazol vorgenommen, weil dieses durch die Versuche von Windaus und Knoop in jeder beliebigen Menge leicht zugänglich geworden ist. Es sollte versucht werden, ausgehend vom α-Metylimidazol zu synthetisch brauchbaren Derivaten zu gelangen.

Einwirkung von Salpetersäure auf α-Methylimidazol.

Von verdünnter Salpetersäure wird α-Methylimidazol auch bei längerem Kochen nicht angegriffen; doch gelingt es unter den folgenden Bedingungen, ein sehr charakteristisches Derivat des α-Methylimidazols zu bereiten, das sich auch vorzüglich zur Identifizierung dieses Körpers eignet:

10 gr Methylimidazol werden mit 30 ccm rauchender Salpetersäure, spez. Gew. 1,50, 20 Minuten auf 75 Grad erhitzt; alsdann wird die Lösung vorsichtig, unter wiederholtem Zusatze von Wasser, stark eingedampft. Der feste Rückstand, der in kaltem Wasser fast unlöslich war, wurde wiederholt aus zirka 50 Teilen kochenden Wassers umkristallisiert. Hierbei bilden sich grosse Rosetten, die aus langen dünnen Prismen zusammengesetzt sind, und die bei 248° unter Zersetzung schmelzen, nachdem sie sich bereits vorher gebräunt hatten. Ausbeute zirka 55 %. In Wasser und Alkohol ist die Verbindung sehr schwer löslich, in Äther, Aceton und Chloroform unlöslich.

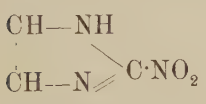
0,3248 gr Sbst.: 0,4481 gr CO_2, 0,1198 gr H_2O. —
0,0838 gr Sbst.: 24,2 ccm N (16°, 748 mm)
$C_4H_5O_2N_3$: Ber. C 37,80, H 3,90, N 33,12 %
Gef. C 37,62, H 4,13, N 33,13 %

Es handelt sich also, wie die Analyse beweist, um ein Mononitromethylimidazol. Über die Stellung der Nitrogruppe kann ich abschliessende Angaben nicht machen; wahrscheinlich ist die NO_2-Gruppe an das μ-C-Atom getreten, da sich diese Stelle im Imidazolring als die reaktionsfähigste erweist.

Der in Wasser sehr schwer lösliche Nitrokörper, dessen wässrige Lösung gegen Lakmus neutral reagiert, löst sich sowohl in Säuren als in Basen leicht auf, ist also ein amphoterer Elektrolyt. Während aber der freie Nitrokörper und seine mineralsauren Salze sowohl in fester Form als in Lösung farblos sind, sind die Alkalisalze intensiv gelb gefärbt. Diese Beobachtung bietet einiges Interesse. Wie Hantzsch [1]) gezeigt hat, leiten sich die gefärbten Salze der Nitrokörper von einer anders konstituierten Verbindung ab als die freien farblosen Nitrokörper. Hantzsch stellt in seiner Theorie der „Pseudosäuren" das folgende Schema für diesen Übergang auf:

$$R{\cdot}CH_2{\cdot}NO_2 \rightleftarrows R{\cdot}CH-NOOH \rightleftarrows R{\cdot}CH \quad NOOK$$

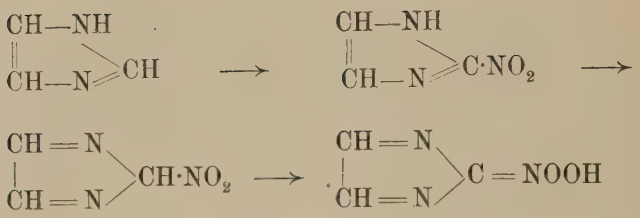
Eine solche Isomerisierung ist nun nach der üblichen Formulierung der Imidazole nicht möglich, da das C-Atom, das die NO_2-Gruppe trägt, kein Wasserstoffatom mehr besitzt:



Will man — was notwendig erscheint — die Hantzschsche Theorie auf diesen Fall anwenden, so muss man den satzbildenden Nitrokörper von einer Isoform des Imidazols ableiten:

---

[1]) Ber. 32, 3137.



Auch einen Reduktionsversuch habe ich mit dem Nitrokörper angestellt und ihn der Einwirkung von Zinnchlorür und Salzsäure unterworfen. Hierbei habe ich die Beobachtung gemacht, dass — während das Imidazolring-System gegen dieses Reagens völlig indifferent ist — der Nitrokörper hierbei völlig zersetzt wird. Aus dem Reaktionsgemisch konnte nur NH_4Cl in beträchtlicher Menge isoliert werden.

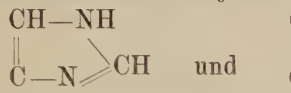
Beim Behandeln mit Brom liefert der Nitrokörper ein Monobromderivat, das bei 228° schmilzt und ca. 1 cm grosse Kristalldrusen bildet, die unter dem Mikroskop aus fächerförmig angeordneten Prismen zusammengesetzt erscheinen.

0,2325 gr Sbst.: 42,1 ccm N (15°, 738 mm) —
0,1864 gr Sbst.: 0,1704 gr Ag Br.
$C_4H_4N_3O_2$ Br: Ber. N 20,40, Br 38,82 %
Gef. N 20,84, Br 38,90 %

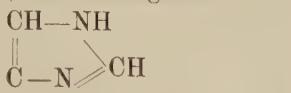
Hat auch der Nitrokörper als sehr charakteristisches Derivat des Imidazols seine Bedeutung, so war es doch nicht gelungen, die Methylgruppe in Reaktion zu bringen. Ich habe darum noch zwei andere Versuche angestellt, um diese Reaktion zu ermöglichen:

1. Bekanntlich werden Methylpyrrole beim Schmelzen mit Kali an der Luft in Pyrrolcarbonsäure verwandelt. α-Methylimidazol blieb bei der entsprechenden Behandlung unverändert.
2. Weiter versuchte ich die Methylgruppe mit Aldehyden in Umsetzung zu bringen, wie dies so glatt bei α-Methylpyridinen eintritt.

Ich erhitzte unter verschiedenen Bedingungen α-Methylimidazol mit $CCl_3 \cdot CHO$, um womöglich



und



zu synthetisieren; doch blieben auch diese Versuche erfolglos, da α-Methylimidazol keine Neigung zu solchen Kondensationen zeigte.

II. Synthese des Imidazolylaethylamins.

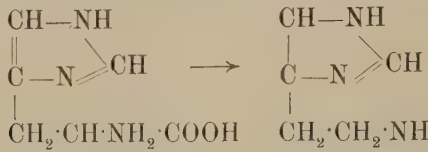
Da sich das α-Methylimidazol nicht in synthetisch brauchbare Derivate hatte überführen lassen, sah ich mich nach einem anderen Ausgangsmaterial um und wählte die von Knoop und Windaus bereitete Imidazolylpropionsäure.

Von Derivaten, die mit Hilfe dieser Verbindung zugänglich erschienen, interessierte in erster Linie das Imidazolylaethylamin, und zwar aus folgenden Gründen:

Wie aus der vorliegenden Litteratur hervorgeht, erleiden bei der Fäulnis der Eiweisskörper die Amino säuren eine Reihe von Umwandlungen, von denen eine der häufigsten in der einfachen Abspaltung von CO_2 besteht. So findet sich unter den Fäulnisprodukten

das Putrescin (Tetramethylendiamin)
$NH_2 \cdot CH_2 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$
hervorgegangen aus dem Ornithin
$NH_2 \cdot CH_2 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$
das Cadaverin (Pentamethylendiamin)
$NH_2 \cdot CH_2 \cdot (CH_2)_3 \cdot CH_2 \cdot NH_2$
hervorgegangen aus dem Lysin
$NH_2 \cdot CH_2 \cdot (CH_2)_3 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$
das Phenylaethylamin
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$
hervorgegangen aus dem Phenylalanin
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$

Bei der entsprechenden Reaktion sollte Histidin Imidazolylaethylamin geben:



und es erschien durchaus möglich, das letzteres sich ebenfalls unter den Fäulnisprodukten der Eiweisskörper befinden könnte. Die Aussicht, diese Substanz hierbei aufzufinden, war natürlich viel grösser, wenn ihre Eigenschaften gut bekannt waren.

Aber auch rein chemisch bot das Imidazolylaethylamin einiges Interesse, weil es sich zu weiteren Umsetzungen gut eignen musste, ja, möglicherweise das Ausgangsmaterial für eine Synthese des Histidins bieten konnte.

Für die Überführung der Imidazolylpropionsäure in Imidazolylaethylamin wählte ich die Methode von Curtius, weil das bei dem Hofmann'schen Abbau verwendete unterbromigsaure Kalium den Imidazolkern angreift.

Darstellung des Imidazolylpropionsäureesters.

Zur Bereitung dieses Derivates verwandte ich anfangs eine auf synthetischem Wege nach den Angaben von Windaus und Knoop dargestellte Imidazolylpropionsäure. Da aber hierbei die Ausbeute nur eine sehr geringe war (ca. 10 Prozent), so stellte ich mir später diese Säure aus Histidin dar.

10 gr Imidazolylpropionsäure wurden mit 150 ccm absolutem Alkohol, der 15 % Salzsäure enthielt, etwa sechs Stunden am Rückflusskühler gekocht. Dann wurde die Hauptmenge des Alkohols durch Abdestillieren entfernt und der Rückstand, der aus dem salzsauren Salz des Imidazolylpropionsäureesters besteht, im Scheide-

trichter mit ca. der fünffachen Menge Eis und der zur Neutralisation nötigen Menge Pottasche versetzt und mit einem Gemisch aus 1 Teil Alkohol und 3 Teilen Aether so oft ausgeschüttelt, bis eine Probe des Auszuges mit aetherischer Oxalsäurelösung keine Fällung mehr gab. Die aetherischen Auszüge wurden vereinigt, mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren mit einem geringem Überschuss von aetherischer Oxalsäurelösung versetzt. Das ausgefällte Oxalat des Esters konnte dann nach einigem Stehen leicht abfiltriert und mit Aether ausgewaschen werden. Es löst sich leicht in Wasser, schwerer in Methylalkohol, sehr schwer in Aethylalkohol und ist fast unlöslich in Aether und Aceton. Umkrystallisieren lässt es sich aus Wasser und Aceton, besser aber noch aus siedendem Methylalkohol. Aus letzterem Lösungsmittel erhielt ich es beim Erkalten in Form glänzender rhombischer Blättchen, deren Zersetzungspunkt bei 158° lag. Die Ausbeute an chemisch reinem Material betrug bis 65 Prozent der theorethischen.

0,2802 gr Sbst.: 0,5008 gr CO_2; 0,1584 gr H_2O· —
0,1579 gr Sbst.: 17,4 ccm N (21°,763 mm)

$C_{18}H_{28}O_9N_4$: Ber. C 48,61, H 6,35, N 12,64%
Gef. C 48,74, H 6,32, N 12,49%

Die aus der Analyse sich berechnende Formel $C_{18}H_{28}O_9N_4$ ist aufzulösen in $C_2H_2O_4 \cdot 2C_8H_{12}O_2N_2 \cdot H_2O$·

Um aus dem Oxalat den freien Ester der Imidazolylpropionsäure zu gewinnen, wurde ersteres in wenig heissem Wasser gelöst und die erkaltete Lösung dann mit gesättigter Pottaschelösung versetzt. Der in Freiheit gesetzte Ester konnte hierauf durch Ausschütteln mit dem oben erwähnten Alkoholaethergemisch extrahiert und nach dem Abdunsten des Lösungsmittels als farbloses Öl isoliert werden, das auch bei längerem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure keine Neigung zur Krystallisation zeigte. Es löst sich in Wasser, Alkohol und Aether.

Pikrolonat des Esters: 0,5 gr des oxalsauren Salzes wurden in möglichst wenig Wasser gelöst, mit einer gesättigten, wässrigen Lösung von Pikrolonsäure versetzt und das ausfallende pikrolonsaure Salz abfiltriert. Dasselbe ist leicht löslich in kochendem Aethylalkohol, schwer löslich in Wasser, fast unlöslich in Aether. Zum Umkrystallisieren wurde es in möglichst wenig heissem Alkohol aufgelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Aether wieder ausgefällt. Man erhält es so in Form feiner, hellgelber Nadeln, die bei 226° unter Zersetzung schmelzen.

0,1209 gr Sbst.: 21,0 ccm N (21°,762 mm)
$C_{18}H_{20}O_7N_6$: Ber. N 19,48 %
Gef. N 19,72 %.

Darstellung des Imidazolylpropionsäure-Hydrazids.

8 gr Imidazolylpropionsäureester, die in ca 20 gr Alkohol gelöst waren, wurden mit 6 gr einer 50-prozentigen Hydrazinhydratlösung 12 Stunden lang am Rückflusskühler gekocht. Dann wurde der Alkohol und das überschüssige Hydrazin zunächst durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade und später im Vakuum über Schwefelsäure verjagt. Es hinterblieb dabei als harter Krystallkuchen das Hydrazid, das behufs Reinigung in der vierfachen Gewichtsmenge absoluten Alkohols unter Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten durch vorsichtigen Zusatz von Aether wieder ausgefällt wurde. Die hierbei erhaltenen Krystalle haben die Form derber Krystallwarzen und haften fest am Boden des Gefässes. Sie sind ziemlich leicht löslich in Wasser und Alkohol, besonders beim Erwärmen, dagegen unlöslich in Aether und in Petrolaether. Der Schmelzpunkt des Körpers liegt bei 142°. Er reduziert ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte, Fehling'sche Lösung dagegen

erst beim Erwärmen. Die Formel des Hydrazids berechnet sich zu $C_6H_{10}ON_4$.

0,1879 gr Sbst.: 0.3198 gr CO_2, 0,1131 gr H_2O —
0,1124 gr Sbst.: 39,0 ccm N (20°,763 mm)

$C_6H_{10}ON_4$: Ber. C 46,75, H 6,49, N 36,36%
Gef. C 46,42, H 6,73, N 36,44%.

Darstellung des Imidazolylaethylamins.

Die Überführung des Imidazolylpropionsäurehydrazids in das Imidazolylaethylamin bereitete mir anfangs mancherlei Schwierigkeiten. Nach dem sonst üblichen Verfahren wird das Hydrazid zunächst in Wasser gelöst und diese wässrige Lösung dann mit Natriumnitrit und Salzsäure in das Azid verwandelt; letzteres wird der wässrigen Lösung mit Aether entzogen, isoliert und durch Kochen mit absolutem Alkohol in das Urethan verwandelt. Es wollte mir nun anfangs auf keine Weise gelingen, das gebildete Imidazolylpropionsäureazid, das in Aether wenig löslich zu sein scheint, aus der wässrigen Lösung zu extrahieren. Ich sah mich daher genötigt, unter vollständigem Ausschluss von Wasser zu arbeiten und Bereitung sowie Zersetzung des Azids in einer Portion vorzunehmen. Letzterer Umstand machte auch die Verwendung des in Alkohol leicht löslichen Amylnitrits an Stelle des schwer löslichen Natriumnitrits notwendig. Des weiteren konnte ich beobachten, dass der vollständige Ausschluss von Wasser auch noch aus einem anderen Grunde unerlässlich ist: Verwendet man nämlich sowohl zum Auflösen des Hydrazids als auch zur Bereitung des erforderlichen salzsäurehaltigen Alkohols einen solchen, der auch nur geringe Spuren Wasser enthält, so verläuft die Reaktion anormal. Ich habe daher in der Folge zur Darstellung des Imidazolylaethylamins nur noch einen absoluten Alkohol verwendet, der vorher über Natrium rectifiziert worden war.

3,08 gr Hydrazid (2 Mol.) wurden in ca. 15 ccm absolutem Alkohol gelöst, dann unter Eiskühlung 5,6 ccm salzsäurehaltiger Alkohol, entsprechend 0.73 gr Salzsäure, zugefügt, und schliesslich, gleichfalls unter Eiskühlung, 2,43 gr reines Amylnitrit zugegeben. Beim Zugiessen des salzsäurehaltigen Alkohols tritt Ausscheidung von salzsaurem Salz in Form eines weissen, krystallinischen Niederschlages ein, das sich jedoch beim später notwendig werdenden Kochen des Reaktionsgemisches unter Rückfluss rasch wieder auflöst.

Das Gemisch blieb nach dem Zusammengiessen zunächst einige Stunden sich selbst überlassen und wurde dann 8 Stunden am Rückflusskühler gekocht, wobei, namentlich zu Anfang, eine starke Stickstoffentwicklung zu beobachten war. Hierauf wurde die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, der Rückstand, der das entstandene Urethan enthielt, mit ca. 30 ccm konzentrierter Salzsäure aufgenommen und nun nochmals 8 Stunden gekocht. Wurde alsdann das Produkt auf dem Wasserbad neuerdings eingedampft, so hinterblieben gelb gefärbte Krystalle von salzsaurem Imidazolylaethylamin, die sich sehr leicht in Wasser, schwer in Alkohol lösten und in Aether unlöslich waren. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol konnten sie weiss und rein erhalten werden. Die Ausbeute betrug etwa 55 Prozent der theorethischen. Die Substanz krystalliert aus Alkohol in fächerförmig angeordneten Prismen und schmilzt bei 240° unter Zersetzung.

Mit Zinkhydroxyd-Ammoniak und Silberoxyd-Ammoniak gibt das salzsaure Imidazolylaethylamin im Gegensatz zu Imidazol und seinen Homologen keine schwer löslichen Salze; Quecksilberchlorid und Kalilauge vermögen es dagegen zu fällen; auch Phosphorwolframsäure liefert ein in Wasser unlösliches Salz.

An Derivaten des Imidazolylaethylamins wurden zu seiner Charakterisierung die folgenden dargestellt:

1. **Das Chloroplatinat:** 0,5 gr salzsaures Imidazolylaethylamin wurden in möglichst wenig Wasser gelöst und mit einer konzentrierten wässrigen Lösung von Platinchloridchlorwasserstoffsäure in geringem Überschuss versetzt. Die Fällung konnte durch vorsichtigen Zusatz von wenig Alkohol sehr gefördert werden. Zum Umkrystallisieren wurde es in der eben notwendingen Menge heissen Wassers gelöst, worauf es dann beim Erkalten in orange gefärbten Prismen ausfiel. Es ist leicht löslich in heissem Wasser, aber fast unlöslich in Alkohol. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen färbt es sich über 200° langsam dunkel, ohne zu schmelzen.

0,1632 gr Sbst.: 0,0610 gr Pt.
$(C_5H_9N_3)\cdot H_2PtCl_6$: Ber. Pt 37,41 %
Gef. Pt 37,38 %

2. **Das Pikrat:** 1 gr salzsaures Amin wurde in wenig Wasser gelöst und eine conc. wässrige Pikrinsäurelösung zugefügt, so zwar, dass auf ein Mol. des Aethylamins zwei Mol. Pikrinsäure kamen. Die Mischung lässt man in Eiswasser auskrystallisieren und reinigt das Produkt durch wiederholtes Umkrystallisieren aus heissem Wasser. Das Pikrat bildet tiefgelbe, rhombische Tafeln, die beim raschen Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen bei 239° unter Zersetzung schmelzen.

0,2904 gr Sbst.: 57,5 ccm N (23°,741 mm)
$C_{17}H_{15}O_{14}N_9$: Ber. N 22,19 %
Gef. N 22,26 %

3. **Das Pikrolonat:** Dasselbe wurde ganz ebenso bereitet, wie das oben beschriebene Pikrat. Es löst sich in etwa 450 Teilen kochenden Wassers und krystallisiert beim Erkalten in Form gelber, büschelförmig angeord-

neter Krystallnadeln wieder aus, die sehr charakteristisch sind und bei etwa 266° unter Zersetzung schmelzen.

0,1272 gr Sbst.: 27,5 ccm N (22°,762 mm)
$C_{25}H_{25}O_{10}N_{11}$: Ber. N 24,14%
Gef. N 24,42%

Darstellung des Tribenzoyl-butentriamins.

Bei den Versuchen, das Benzoat des salzsauren Amins darzustellen, zeigte es sich, dass auch das Imidazolylaethylamin ebenso leicht wie Imidazol[1]) selbst aufgespalten wird. Es resultierte ein Körper, der als das Tribenzoat eines Butentriamins anzusprechen ist, und dem folgende Konstitution zukommen dürfte:

$$\begin{array}{l} CH\cdot NH\cdot CO\cdot C_6H_5 \\ \| \\ C\cdot NH\cdot CO\cdot C_6H_5 \\ | \\ CH_2\cdot CH_2\cdot NH\cdot CO\cdot C_6H_5 \end{array}$$

1,0 gr salzsaures Aethylaminderivat wurde in 25 ccm 10%iger Natronlauge gelöst; hierzu wurde unter Eiskühlung und stetem kräftigem Durchschütteln 1 ccm Benzoylchlorid gegeben. Nach Verlauf von etwa zehn Minuten wurden neuerdings 10 ccm Lauge und 1 ccm Benzoylchlorid, und nach weiteren zehn Minuten dieselbe Menge Benzoylchlorid, dieses Mal jedoch ohne Zugabe weiterer Mengen von Lauge, zugefügt. Dieses Verfahren wurde so oft wiederholt als noch ein Niederschlag entstand. Derselbe schied sich anfangs als halbweiche Masse ab, erstarrte aber allmählich, sodass er abgenutscht und aus 75-prozentigem Alkohol umkrystallisiert werden konnte. Er bildet lange, glänzend weisse Krystallnadeln, die in Alkohol und Aceton leicht löslich, in Wasser und in Aether fast unlöslich sind und bei 191° schmelzen.

---

[1]) Annalen d. Ch. 273, 342; Ber, 37, 3112.

0,1828 gr Sbst.: 0,4848 gr CO_2, 0,0973 gr H_2O. —
0,2538 gr Sbst.: 22,9 ccm N (20°,741 mm)
$C_{25}H_{23}O_3N_3$: Ber. C 72,64, H 5,57, N 10,19%
Gef. C 72,33, H 5,95, N 10,25%

Verhalten der Imidazole zu Benzoylchlorid und Natronlauge.

Im Jahre 1893 haben Bamberger und Berlé [1]) beobachtet, dass Imidazol durch Benzoylchlorid und Natronlauge zu Dibenzoylaethendiamin aufgespalten wird, und haben diese Aufspaltung für eine charakteristische Reaktion des sonst so beständigen Imidazolringgebildes aufgefasst. Seitdem ist die Unbeständigkeit noch anderer stickstoffhaltiger Ringsysteme gegen diese Reagentien beobachtet worden, und Heller [2]) sowie Stollé haben allgemeine Regeln hierfür ableiten wollen. Ich möchte aber erwähnen, dass von diesen Forschern stets nur die Anordnung der Atome im Ring, nicht aber die Bedeutung der Seitenketten berücksichtigt worden ist. Dass letztere aber nicht zu vernachlässigen sind, geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor. Ich füge diese hier an, möchte es aber vorziehen, vorläufig noch keine Schlussfolgerungen daran zu knüpfen. Aufspaltbar durch Benzoylchlorid und Natronlauge sind: Imidazol, α-Methylimidazol, Imidazolylaethylamin; schwer aufspaltbar μ-Methylimidazol.

Nicht aufspaltbar dagegen sind: μ-Nitro-α-methylimidazol, Imidazoldicarbonsäure, Imidazolpropionsäure, Imidazolylalanin.

III.

Darstellung der α-Chlor-β-Imidazolylpropionsäure.

Schliesslich befasste ich mich mit Versuchen, den Ester der α-Chlor-β-Imidazolylpropionsäure („Chlorhistin-

[1]) Annalen d. Ch. 273, 342.
[2]) Ber. 37, 3112; ebenda 40, 114.

carbonsäure“) zu bereiten. Dieser Ester erregte mein Interesse deshalb, weil er beim Ersatz des Chlors durch organische Reste Substanzen liefern sollte, die dem Pilocarpin nahe stehen.

Die freie „Chlorhistincarbonsäure“ glaubte schon Fränkel [1]) in der Hand gehabt zu haben; doch haben sich bei einer Nachprüfung seine Angaben als unrichtig herausgestellt, so dass ich gezwungen wurde, meine Hauptarbeit auf die Richtigstellung der Fränkel'schen Irrtümer zu verwenden.

Fränkel beschreibt die Darstellung der „Chlorhistincarbonsäure“ folgendermassen: „5,0 gr feingepulvertes Histidinchlorhydrat wurden in 50 gr rauchender Salzsäure verteilt; dazu wurden unter Eiskühlung und stetem Rühren 5 gr Natriumnitrit in konzentrierter wässriger Lösung tropfenweise zugefügt. Die Lösung blieb mehrere Stunden bei Zimmertemperatur stehen, dann wurde Luft durchgeblasen und die nun fast farblose Flüssigkeit über Glaswolle vom Kochsalz abfiltriert, zur Trockene verdampft, mit Alkohol von 95 % aufgenommen, vom auskrystallisierenden Kochsalz getrennt und eingeengt. Der restierende Sirup krystallisierte nicht, er löst sich in jedem Verhältnis in Alkohol und Wasser, ist unlöslich in Aether, löslich in Eisessig.

Der in Eisessig gelöste Sirup wurde mit Zinkstaub reduziert, die abfiltrierte Flüssigkeit mittels Schwefelwasserstoff vom Zink befreit, mit Silberacetat versetzt, filtriert, wiederum mit Schwefelwasserstoff behandelt, filtriert und zur Krystallisation eingeengt; Die Krystalle aus Wasser umkrystallisiert. Centimetergrosse wasserklare Tafeln. F 80°.“

Durch andauerndes Kochen mit Zinkstaub und Wasser soll nach Fränkel die Chlorhistincarbonsäure in die „Histincarbonsäure“ (β-Imidazolylpropionsäure) verwandelt werden.

[1]) Hofmeister VIII, 158.

Welchen Zweck eigentlich bei dieser Vorschrift die Behandlung des ursprünglichen Reaktionsproduktes mit Zinkstaub und Essigsäure verfolgt, ist nicht recht verständlich; diese Reaktion ist umso merkwürdiger, als sie zu beweisen scheint, dass die Chlorhistincarbonsäure, die mit Zinkstaub und Wasser Imidazolylpropionsäure liefert, gegen das energischer wirkende Reduktionsmittel „Zinkstaub und Essigsäure" beständig ist.

Trotz dieser Bedenken habe ich die Darstellung der Chlorhistincarbonsäure nach den Angaben von Fränkel versucht, doch habe ich hierbei niemals etwas anderes als die chlorfreie Imidazolylpropionsäure erhalten; und dieses Resultat blieb unverändert, selbst als ich nach einer brieflichen Vorschrift des Herrn Fränkel arbeitete, in welcher Zeitdauer und Temperatur der Einwirkung des Zinkstaubes genauer angegeben waren. Ich habe eine grosse Anzahl verschiedener Versuche ausgeführt und kann mit Bestimmtheit angeben, dass nach der Fränkel'schen Vorschrift zur Bereitung der „Chlorhistincarbonsäure" nicht diese, sondern β-Imidazolylpropionsäure entsteht. Die Ausbeute ist hierbei so vorzüglich (65 % der theoretischen), dass das Verfahren zur Bereitung grosser Mengen von Imidazolylpropionsäure sehr bequem und von mir vielfach benutzt worden ist.

Ich habe mir dann die Chlorhistincarbonsäure auf einem anderen Wege und ohne Verwendung von Zinkstaub bereitet.

Das Histidin wurde genau nach der Vorschrift von Fränkel mit konzentrierter Salzsäure und Natriumnitrit behandelt; nach Entfernung des Kochsalzes und nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand, der aus dem Chlorhistincarbonsäurechlorhydrat besteht, durch vierstündiges Kochen mit zehnprozentiger alkoholischer Salzsäure verestert; aus der alkoholischen Lösung wurde das salzsaure Salz des Chlorhistincarbonsäureesters mittels Aether ausgefällt, dann in wenig

Wasser gelöst, der Ester durch Pottasche freigemacht, mit Aether aufgenommen und durch aetherische Oxalsäure als Oxalat abgeschieden.

Letzteres wurde abfiltriert und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Es bildet vierseitige, aufeinander geschichtete Blättchen, die beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen bei 161° schmelzen.

Aus dem Oxalat wurde der Ester in der üblichen Weise frei gemacht und hierbei als nichtkrystallisierendes Öl erhalten. Um nun den Ester in die freie α-Chlor-β-Imidazolylpropionsäure zu verwandeln, wurde er durch Kochen mit n-Schwefelsäure verseift, diese mittels Aetzbaryt entfernt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Hierbei krystallisiert die Chlorhistincarbonsäure in kleinen derben Prismen aus, die kein Krystallwasser enthalten und bei 191° unter Zersetzung schmelzen. Sie ist leicht löslich in Wasser, dagegen sehr schwer löslich in Alkohol, unlöslich in Aceton und in Aether. Aus einem Gemisch von Wasser-Alkohol oder Wasser-Aceton lässt sie sich leicht umkrystallisieren und bildet dann eine derbe Krystallkruste, die sehr fest am Boden des Gefässes haftet.

0,1842 gr Sbst.: 0,2801 gr CO_2, 0,0736 gr H_2O
0,1577 gr Sbst.: 22,4 ccm N (19°,759 mm)
0,1991 gr Sbst.: 0,1602 gr Ag Cl

$C_6H_7N_2O_2Cl$:

Ber. C 41,25, H 4,04, N 16,09, Cl 20,31 %
Gef. C 41,47, H 4,57, N 16,23, Cl 19,90 %

Die auf diesem Wege bereitete Chlorhistincarbonsäure ist also bestimmt völlig verschieden von der Fränkel'schen Substanz. Sie besitzt einen ganz anderen Schmelzpunkt, andere Löslichkeitsverhältnisse und enthält kein Krystallwasser. Beim Erwärmen mit Zinkstaub und Essigsäure — ein Verfahren, das Fränkel zur Darstellung der Chlorhistincarbonsäure benützt — geht

sie glatt in β-Imidazolylpropionsäure über; ja, selbst durch längeres Behandeln mit Silberacetat wird die Chlorhistincarbonsäure zersetzt.

Es ist demnach die von Fränkel als Chlorhistincarbonsäure beschriebene Substanz, trotz der publizierten analytischen Daten, etwas anderes gewesen. Durch einen Zufall habe ich festzustellen vermocht, welchen Körper Fränkel tatsächlich in Händen gehabt hat. Gelegentlich beobachtete ich nämlich, dass das salzsaure Salz der Imidazolylpropionsäure bei 80° schmilzt, und erinnerte mich sogleich, dass dies der von Fränkel für seine Chlorhistincarbonsäure angegebene Schmelzpunkt sei. Ich habe darum das Imidazolylpropionsäurechlorhydrat genauer untersucht und festgestellt, dass es tatsächlich alle Eigenschaften besitzt, die Fränkel seiner Chlorhistincarbonsäure zuschreibt. Es krystallisiert in grossen durchsichtigen Tafeln, ist löslich in Wasser und auch in Alkohol, und unlöslich in Aether. Es schmilzt lufttrocken bei 80° und verliert im Vakuum oder beim Erhitzen (genau wie Fränkel angibt) 1 Mol. Krystallwasser.

Es erscheint daher sichergestellt, dass Fränkels „Chlorhistincarbonsäure" nichts anderes ist als Imidazolylpropionsäurechlorhydrat. In den analytischen Zahlen finden sich folgende Differenzen:

$C_6H_7O_2N_2Cl$: C 41,25, H 4,04, N 16,09, Cl 20,31 %
$C_6H_9O_2N_2Cl$: C 40,77, H 5,14, N 15,90, Cl 20,08 %

Analysen von Fränkel:

$C_6H_9O_2N_2Cl$: C 41,22, H 4,01, N 15,90 %

Fränkel fand also 0,45 % C zu viel und sogar 1,13 % H zu wenig. Wie ist nun der Irrtum Fränkels zu erklären? Oben habe ich festgestellt, dass man beim genauen Befolgen der Fränkel'schen Vorschrift β-Imidazolylpropionsäure erhält. Der Befund von Fränkel lässt sich nur so erklären, dass er (entgegen seinen Angaben) die Salzsäure aus dem Reaktionsgemisch nicht

völlig entfernt hat und dann das Imidazolylpropionsäurechlorhydrat wegen seines Chlorgehaltes mit der „Chlorhistincarbonsäure“ verwechselt hat.

Die früheren Fränkel'schen Angaben sind also entsprechend den hiergemachten Befunden zu ändern.

Die vorstehenden Untersuchungen wurden in der medizinischen Abteilung des chemischen Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. B. ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Windaus, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab und mich mit seinen Ratschlägen unterstützte, sage ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank.